

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos

TECNOLOGÍA DE AISLADORES Y SU APLICACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Thamara Figueroa Rodríguez¹ y Martha Gómez Carri²

RESUMEN

En los últimos años la tecnología de aisladores ha tenido un significativo auge, dado principalmente, por el desarrollo alcanzado en las firmas productoras. Las múltiples soluciones técnicas logradas en los sistemas de ventilación, esterilización, transferencia, entre otros, ha permitido su aplicación en la Industria Farmacéutica con un incremento significativo de la calidad del aire del área de trabajo y una eficiente contención durante la manipulación de materiales tóxicos. En el presente trabajo se relacionan las características generales de esta tecnología, sus aplicaciones en esta industria, así como sus principales ventajas y desventajas.

DeCS: TECNOLOGIA FARMACEUTICA; INDUSTRIA FARMACEUTICA; ESTERILIZACION/métodos; SUSTANCIAS TOXICAS; EQUIPOS Y SUMINISTROS.

En los últimos años la tecnología de aisladores está siendo aplicada con muy buenos resultados en la Industria Farmacéutica. Esto se debe, principalmente, al notable desarrollo tecnológico alcanzado por varias firmas constructoras y a las innegables ventajas que esta tecnología proporciona en la manipulación de materiales estériles o para la protección del hombre durante la manipulación de sustancias tóxicas. Los aisladores pertenecen a la tecnología de barreras. Estas pueden ser cualquier objeto material que

separe o sirva de barricada, cualquier obstáculo físico de contención. En procesos farmacéuticos se considera barrera cualquier medio de protección incluyendo cortinas en las salas limpias, guantes, anteojos, máscaras faciales, cabinas de seguridad biológicas, etcétera.

Dentro de esta tecnología los aisladores no son un nuevo concepto sino un nuevo potencial dado por logros en su diseño, como es el desarrollo de sistemas de transferencia capaces de mantener las condiciones de aislamiento, equipamiento

¹ Aspirante a Investigadora.

² Investigadora Auxiliar.

adecuado para el intercambio del aire y capacidad para la esterilización automática.

Aunque los aisladores pertenecen a la tecnología de barreras no necesariamente toda barrera es un aislador. Estos son recintos herméticos en los cuales no hay contacto directo entre el medio interno y el externo. Las transferencias de materiales se realizan a través de sistemas que mantienen el aislamiento, estos actúan como una barrera efectiva entre el operador y el área de trabajo efectuándose las operaciones de forma tal que se evite el contacto directo entre el hombre y el material manipulado. El aire es suministrado a través de filtros de alta eficiencia, pudiéndose filtrar, de ser necesario, el aire que es expulsado al exterior. Son sistemas esterilizables con un alto nivel de aseguramiento de la esterilidad y por sus características son capaces de mantenerla por períodos prolongados.¹

Por las características de esta tecnología se han logrado muy buenos resultados con su aplicación en diferentes industrias. En la Industria Farmacéutica, especialmente en la manipulación de materiales estériles, se han logrado significativos beneficios por la mejoría del ambiente de trabajo, así como una eficiente contención de materiales tóxicos. En la Industria Nuclear se logra una eficiente protección del personal y del medio ambiente ante las sustancias radiactivas manipuladas.¹

En otras ramas de la ciencia se ha logrado una eficiente contención en la manipulación de microorganismos patógenos especialmente de las categorías 3 y 4, y la cría de animales libres de gérmenes se ve beneficiada dada la mejoría de la calidad del ambiente.

Todas estas aplicaciones tienen un objetivo común. Esto puede resumirse en el deseo de alcanzar un microambiente seguro, proteger al hombre, al medio ambiente y/o al producto, para alcanzar

ganancias de energía y de otros costos, y para minimizar los ambientes protegidos. Con este artículo se persigue mostrar las posibles aplicaciones de la tecnología de aisladores en la Industria Farmacéutica mediante el análisis de sus principales ventajas y desventajas.

DESCRIPCIÓN DEL AISLADOR

Aunque se comercializan aisladores específicos para algunas aplicaciones generalmente se diseñan a solicitud del cliente. Estos son adaptados a los requerimientos de la aplicación que estará en dependencia de la actividad realizada, del equipo al cual se adaptará, de la cantidad de operarios, de los accesos necesarios para la manipulación, de las intervenciones necesarias durante el proceso, o de los materiales que se manipularán.

En su construcción pueden emplearse materiales con diferentes grados de resistencia tanto química como mecánica. Por lo antes expuesto se debe hacer un análisis profundo de los requerimientos que deberá satisfacer el aislador a fin de que se realice un diseño que cumpla con las expectativas, sin incurrir en costos innecesarios.¹

Los aisladores estarán constituidos por 4 partes fundamentales:

- Sistema de tratamiento de aire.
- Sistemas para la manipulación.
- Sistemas para la transferencia de materiales.
- Paredes y mesa de trabajo.

Sistema de tratamiento de aire. Está constituido por ventilador, conductos y filtros. Este sistema permite el suministro de aire a través de prefiltros y filtros de alta eficiencia como los filtros HEPA y ULPA. El

flujo de aire puede ser mediante flujo turbulento o unidireccional. El aire podrá ser recirculado o expulsado totalmente pudiéndose encontrar filtración terminal en casos donde se manipulan materiales peligrosos. Este sistema permite el acople a equipos que suministran agentes químicos para la sanitización automática del área interna del aislador.^{1,2}

Sistemas para la manipulación.

Permite la ejecución de las operaciones sin que el operario esté en contacto directo con el producto; esto se logra mediante mangas-guantes, medias escafandras o escafandras. La selección de una u otra variante estará en dependencia de las características de la operación y la necesidad de que esta se realice de forma confortable^{1,2} (Isolator for Pharmaceutical Applications, 1994).

Sistemas para la transferencia de materiales. A través de estos sistemas se realiza la transferencia de materiales. Estos pueden ser desde un sistema SAS constituido por 2 puertas con juntas herméticas, hasta RTPs (sistemas de transferencia rápidos). Estos últimos son sistemas más sofisticados y eficientes, los cuales permiten efectuar la transferencia de forma más segura minimizando el contacto del medio interno y externo. Los RTPs también permiten el acople entre aisladores.

En la práctica se encuentran ambas variantes con buenos resultados y su utilización está determinada por las características de la operación, las exigencias de aislamiento y los costos particulares de estos 2 sistemas siendo el RTPs el más costoso. En las líneas de llenado automáticas para el suministro de materiales, pueden encontrarse aberturas utilizadas como sistemas de transferencias para grandes volúmenes de materiales; en estos casos el diferencial de presión y el medio circundante deben permitir mantener el aislamiento^{1,2} (Isolator for Pharmaceutical Applications, 1994).

Paredes y mesa de trabajo. Estas pueden ser de diferentes materiales como plásticos rígidos o flexibles, cristal y acero inoxidable.^{1,2} Estos materiales poseen diferentes grados de resistencia química y física, así como diferentes costos. Un análisis de los requerimientos de la aplicación permitirá satisfacer las necesidades sin incurrir en costos innecesarios.³

APLICACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Pruebas de esterilidad. La utilización de aisladores para esta prueba resulta ventajosa ya que incrementa el aseguramiento de la esterilidad del ambiente de trabajo, por tal motivo se reducen los falsos positivos. Las repruebas pueden ser reducidas desde 0,1 a 0,01 % comparado con su ejecución en un área convencional para esta prueba. Si se utiliza un sistema correctamente diseñado para la "sanitización" del aislador, muestras y materiales, las posibilidades de falsos positivos deben tender a cero y por tanto la ejecución de las repruebas, en estas condiciones, debe ser cuestionada (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998).

Algunos autores, principalmente fabricantes de aisladores, plantean que no se requieren áreas clasificadas, y por ello se elimina la utilización de ropa estéril lo que disminuye los costos de inversión y de explotación.¹ El uso de esta tecnología para esta prueba es considerada no crítica y por ello los requerimientos son menos exigentes ya que si se contamina el producto durante la prueba, esta falla en detrimento del productor y no del enfermo (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998).

El sistema para la ejecución de esta prueba consta de un aislador de trabajo, el cual puede estar acoplado directamente a un autoclave de doble puerta a través de un aislador de interfase, o puede no estar acoplado y recibir los materiales estériles a través de aisladores de transporte. Algunos autores plantean que la segunda variante simplifica el sistema y es más fácilmente validable.⁴

Algunas firmas comercializan aisladores para pruebas de esterilidad, estas ofertan variantes que van desde aisladores flexibles y con flujos turbulentos hasta aisladores rígidos y flujos unidireccionales.² Se plantea que la segunda alternativa no proporciona ventajas técnicas adicionales y es menos económica, aunque en la primera variante no se debe perder de vista la renovación de la folia cada 3-5 años y la consiguiente calificación del equipo.^{1,2,5}

Producciones estériles. El incremento del interés en esta tecnología en los últimos años es debido a lo ventajosa que resulta su aplicación en esta industria, siendo el mayor exponente de ese logro el incremento de los niveles de esterilidad.^{1,4,6}

VENTAJAS

Eliminación del personal del área de procesamiento aséptico. Una de las ventajas más significativas de esta tecnología es la eliminación de la intervención directa del hombre en el área de trabajo, el cual es el mayor vector de contaminación.

Esterilización en lugar de "sanitización". La utilización de sistemas automáticos permite lograr un ambiente estéril dentro del aislador de forma más eficiente y segura a diferencia de la "sanitización" que se realiza en las áreas limpias convencionales.

Reducción del monitoreo ambiental.

Al lograrse condiciones de aislamiento y conservarlas durante la manipulación se logra mantener la esterilidad por períodos de tiempo mucho mayores que en las áreas limpias convencionales, con esto puede reducirse la frecuencia del control ambiental.

Simplificación de las instalaciones. En muchas aplicaciones se logra reducir o prescindir de áreas clasificadas o disminuir la complejidad de estas para la manipulación de productos de alto riesgo.

Simplificación del vestuario. La simplificación de las instalaciones deriva una simplificación del vestuario, ya que este deberá tener características acordes con la clasificación del local y en muchos casos se logra prescindir de la ropa estéril. Esto simplifica, además, el tratamiento previo de la ropa y el tiempo requerido por el personal para efectuar los cambios de vestuario.

Reducción de los costos. Aunque los aisladores pueden tener una incidencia marcada en el presupuesto de la inversión, los costos se reducen al permitir la simplificación de la instalación, permitiendo además, una significativa reducción de los costos de explotación y la puesta en marcha puede ejecutarse en un período breve. Esta tecnología puede adaptarse a instalaciones ya existentes dada su flexibilidad.

Contenedor de productos tóxicos. Al actuar como un recinto hermético permite una eficiente protección del hombre y del medio ambiente, además se logra una sensible disminución de las áreas críticas y de la generación de residuales por concepto de limpieza de dichas áreas.

Con esta tecnología se logra conciliar convenientemente requerimientos de protección y contención, específicamente en el caso de manipulación de productos estériles tóxicos.

DESVENTAJAS

A pesar de lo ventajosa que resulta esta tecnología su aplicación no se ha generalizado todo lo rápido que se podría esperar. A continuación relacionamos algunos aspectos que impiden su total aceptación.

Inquietudes y conflictos en las afirmaciones del vendedor. Al ser esta una tecnología en desarrollo no se dispone aún de estándar y se encuentran significativas contradicciones entre los fabricantes, como es el dilema de utilizar flujo unidireccional o turbulento, utilizar aisladores rígidos o no para algunas aplicaciones y selección del agente esterilizante.

Aparición de aisladores no industriales. En una industria tan conservadora como la Farmacéutica donde es común encontrar superficies de acero inoxidable, con pulido espejo y construcción de apariencia sólida, resulta contradictorio encontrar aisladores con apariencia casi de juguete, donde algunos la cambian al variar la presión. Las construcciones plásticas y de fibra de vidrio pueden presentar cortaduras o rasguños.

Dificultades relacionadas con la esterilización. Es importante tener en cuenta el agente esterilizante a utilizar, así como su compatibilidad con los materiales empleados en su construcción y con equipamiento que se ubicará dentro del aislador a fin de evitar que sean atacados.

Otra dificultad radica en la necesidad de remover el agente esterilizante hasta niveles aceptables luego de la esterilización y la frecuente retención que se produce de este por parte de algunos materiales utilizados, principalmente en mangas-guantes y escafandras.

Dificultades para el suministro continuo de carga y descarga. Resulta difícil lograr un suministro continuo de los

materiales de envase a la velocidad requerida por las líneas de llenado sin que se incrementen los costos. En muchas ocasiones se soluciona con pequeñas aberturas para el paso de los materiales, pero ¿no es esto una falla en el aislamiento? De hecho en estos casos se recomienda un entorno clase B (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998).

Información pobre de la industria. El mayor impedimento para esta tecnología es la propia Industria de Parenterales. La industria debe profundizar en sus conocimientos de los conceptos, principios de operación, ventajas y desventajas. Este proceso educativo debe incluir a los fabricantes de equipos, control de la calidad, productores, suministros de servicios y a las entidades reguladoras, entre otros aspectos.

Diseño de los sistemas de facilidades auxiliares existentes para las áreas de procesamiento aséptico convencionales. La Industria de Parenterales tiene un gran cúmulo de inversiones en las áreas de procesamiento aséptico convencionales. Un cambio radical en los conceptos de estas instalaciones podría dar lugar a un gran número de estas instalaciones obsoletas. Las modificaciones necesarias para adaptar el equipamiento existente y sistemas soportes a las operaciones del aislador deben ser consideradas, así como la extensión de las inversiones en equipos nuevos que pudieran ser necesarios para introducir los cambios. La recuperación de la inversión tiene un gran peso para el cambio a la tecnología de aisladores.

Escepticismo de las agencias reguladoras. A pesar de ser claras las ventajas de esta tecnología, por su naturaleza conservadora esta industria, tiende a preocuparse por cómo puedan reaccionar las Agencias Reguladoras. La novedad del concepto de barrera,

controversias sobre el ambiente que rodea al aislador y la ausencia de estándares para la validación y uso, están entre las razones más firmes que han frenado en algunos casos la adopción de esta tecnología por temor a posible criticismo de las agencias reguladoras.

Cambios necesarios en la filosofía y metodología operacional. El uso de aisladores sugiere cambios en la forma de operar, algunos cambios presentan ventajas simples y claras como la ausencia de ropa estéril en algunos casos, pero otros son más problemáticos. Las dificultades para la transferencia de materiales al aislador son significativas, así como la necesidad de esterilizar más que “sanitizar” los materiales a ser introducidos en el aislador, por lo que es muy importante la compatibilidad de este con los agentes esterilizantes.

Los métodos de monitoreo ambiental y la frecuencia pueden requerir alteración. Se requerirá la validación de la esterilización en materiales donde antes sólo se requería “sanitización”. Muchos de estos cambios son debidos a la sustitución de un ambiente limpio por uno estéril.^{5,7}

Si analizamos detenidamente las ventajas y desventajas que nos proporciona esta tecnología, podemos apreciar que las ventajas son sustanciales mientras que las desventajas salvables. En la medida que continúe su desarrollo y con la acumulación de experiencias prácticas se podrán eliminar contradicciones, ganar confianza y utilizar al máximo las ventajas que nos proporciona.

Esterilización. Para lograr y mantener el ambiente estéril dentro del aislador se debe esterilizar el espacio interno y todos los materiales que se transfieren. Una vez esterilizados los materiales estos no deben salir del ambiente estéril de los aisladores. Para lograrlo se acoplan aisladores a la salida de las autoclaves y hornos, o de lo contrario, se utilizan aisladores de esterilización donde

se esteriliza el exterior de los materiales ya esterilizados previamente. Para mantener estas condiciones de esterilidad no debe perderse de vista la integridad del aislador, y como parte de este, la de los sistemas de transferencia.

Para la esterilización de los aisladores se utiliza ácido peracético, formaldehído, óxido de etileno, peróxido de hidrógeno, entre otros. La selección de uno u otro estará determinada por la compatibilidad del agente esterilizante con los materiales con los que se pondrá en contacto. Es determinante la validación del método empleado, haciéndose hincapié en la remoción del agente esterilizante hasta niveles permisibles. En el mercado se dispone de sistemas automáticos que permiten ejecutar la esterilización de forma validable y segura^{1,3,8} (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998).

Limpieza. En los aisladores debe lograrse el acceso a todas las partes, en caso de áreas de difícil acceso, deben establecerse los procedimientos de desmontaje y la frecuencia para su limpieza. Esta puede realizarse de forma manual o automática. La limpieza de forma automática puede provocar algunos inconvenientes como la necesidad de proteger los filtros y la ubicación de drenajes, lo cual en zonas críticas debe ser debidamente justificado así como la acumulación de agua en zonas de difícil acceso. Un sistema de limpieza automático (CIP) no puede justificarse por la existencia de zonas de difícil acceso y debe valorarse la efectividad de remoción de la contaminación por la atomización comparada con un proceso manual^{1,3,9} (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998).

Requerimientos del área en que se ubica el aislador. Los aisladores pueden ubicarse en áreas desde grado B hasta D

(Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998). Los requerimientos del medio circundante estarán dados por las características del aislador, como diseño, tipo de sistema de transferencia, métodos de limpieza y "sanitización", diferenciales de presión, requerimientos de mantenimientos entre otros. La selección correcta del medio circundante deberá demostrarse con la validación de los procesos, teniendo particular importancia los controles ambientales^{4,10} (Recommendation on the Inspection of Isolator Thechnology, 1998; Isolator for Pharmaceutical Applications, 1994).

Producciones estériles de citostáticos.

La utilización de aisladores en estas producciones permite aprovechar de estos, 2 de sus principales ventajas: aumentar los niveles de esterilidad y con ello la calidad de los productos disminuyendo las pérdidas por rechazo, y lograr una efectiva protección del operario y del medio ambiente ya que permite aislar el tóxico en un área más reducida, con un diseño eficiente y adecuado, permite simplificar la instalación en su conjunto.

Para esta aplicación es de vital importancia lograr una adecuada selección de los guantes a fin de evitar la "permeación del citostático". Se reporta que los guantes de látex ofrecen la mejor protección aunque son permeables para algunos de ellos. El tiempo de exposición y la cantidad de fármaco influyen en el nivel de "permeación". Se recomienda no utilizar guantes de PVC para su manipulación.¹¹⁻¹³

La adecuada limpieza e inactivación de los residuales generados en estas producciones, integrado un correcto diseño de las áreas de producción, complementan la eficiente protección que proporciona el

aislador¹ (Advanced Thechnology, 1995; Potent Toxic Hazardous Isolator Comissioning, 1995).

Manipulación de citostáticos en farmacias de hospitales. Se reporta la utilización de aisladores para la preparación centralizada de infusiones y jeringuillas con citostáticos en hospitales oncológicos. Con esto se logra minimizar los riesgos a que está expuesto el personal médico y paramédico al manipular estos medicamentos, así como efectuar la preparación en un ambiente estéril para más seguridad del paciente.^{1,14-16}

CONCLUSIONES

En tecnología de aisladores no se ha dicho la última palabra, ni por parte de los fabricantes ni por las entidades reguladoras; aún urge continuar desarrollando esta tecnología. Aunque existen en el mundo instalaciones aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) y la MCA (Medical Control Agency) no se observa uniformidad en los principios aplicados.^{1,17}

Solo la calificación de los sistemas permitirá acumular pruebas suficientes que demuestren la correcta ejecución de los procesos que se realicen y convencer a las entidades reguladoras de la consistencia de estos.

En la medida que se vaya acumulando experiencia práctica con su utilización se irá ganando en consenso entre los fabricantes, productores y entidades reguladoras y se podrán utilizar los aisladores sin falsas expectativas ni dañinos prejuicios.

SUMMARY

Over the last years, the isolator technology has experienced a significant boost mainly due to the development of the manufacturing companies. The many technical solutions attained in the ventilation, sterilization and transfer systems, among other things, have made it possible to apply this technique in the drug industry with a significant rise in the quality of air within the working area and an efficient restriction in the handling of toxic substances. The present paper lists the general features of this technology, applications in this industry and main advantages and disadvantages.

Subject headings: TECHNOLOGY, PHARMACEUTICAL; DRUG INDUSTRY; STERILIZATION/methods; TOXIC SUBSTANCES; EQUIPMENT AND SUPPLIES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner C, Akers JE, Lyda JC, Meyer D, Edwards LM, Rickloff JR, et al. Isolator Technology. Illinois: Interpharm, 1995:354.
2. Ferguson G, Holdings T. Isolator applications in aseptic processing. Pharmaceutical Manufacture International. 1995:181-4.
3. Friedman R. Design of Barrier Isolator for Aseptic Processing: A GMP Perspective. Pharmaceutical Engineering 1998; March/April:30-6.
4. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Vol IV. Good Manufacturing Practices for Medicinal Products. Brussels; September, 1996.
5. Akers JE, Agalloco JP, Kennedy CM. Experience in the design and use of isolator system for sterile testin. PDA J Pharm Sci Technol 1995;49(3):140.
6. Hayes P, Martin T, Collins D. Isolator for Aseptic Dispensing. New Zealand Pharm 1993(August):28-31.
7. Agalloco J. Opportunities and obstacles in the implementation of Barrier Technology. PDA J Pharm Sci Technol 1995;49(5):244.
8. Lysljord J, Haas PJ, Malgaard HL, Pflug IJ. The potential for use of steam at atmospheric pressure to decontaminate or sterilize parenteral filling lines incorporating Isolator Technology. PDA J Pharm Sci Technol 1995;49(5):212.
9. Callant BT. Cytotoxic Drug Containment. Pharmaceutical Engineering 1994;Nov/Dec:56-62.
10. Browne S, Hony J, Lund R. Use of Isolators in a Specials Manufacturing Environment. European J Parenteral Sci 1999;4(2):43-7.
11. Laidlaw JL, Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of latex and PVC to 20 antineoplastic drugs. Am J Hosp Pharm 1984;41:2618-23.
12. Connor TH, Laidlaw JL, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of Latex and PVC gloves to Carmustine. Am J Hosp Pharm 1984;41:676-9.
13. Connor TH. Permeability Testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs. Oncology 1995;52:256-9.
14. Favier M, Hansel S, Bressolle F. Preparing Cytotoxic agents in a isolator. Am J Hosp Pharm 1993;50(Nov):2335-9.
15. Valinis BG, Vollmer WL, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute and adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm 1993;50(Mar):455-62.
16. Yeung MY, Wallace AT. Flexible Film Isolator: an Inexpensive Option for Small Volume Aseptic Dispensing. Australian J Hosp Pharm 1996;26(5):556-8.
17. Lyda JC. Regulatory aspects of isolator/Banier Technology. PDA J Pharm Sci Technol 1995; 49(6):300-4.

Recibido: 11 de diciembre del 2000. Aprobado: 22 de febrero del 2001.

M.Sc. *Thamara Figueroa Rodríguez*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Ave. 26 No.1605 entre Boyeros y Puentes Grandes, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, CP 10600, Cuba.